



LAPORAN HASIL PENELITIAN HIBAH BERSAING

**METODE BARU DALAM PRODUKSI TURUNAN N-ALKIL
ALKALOID: HUBUNGAN STRUKTUR DAN AKTIVITAS**

Oleh:

**DR. BAMBANG CAHYONO, MS
DRA. ISWORO RUKMI, MKES
DRA. MEINY SUZERY, MS**

**Biaya oleh Bagian Proyek Peningkatan Kualitas Sumber Daya Manusia,
Direktorat Jendral Pendidikan Tinggi, Departemen Pendidikan Nasional,
Tahun Anggaran 2003**

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS DIPONEGORO
NOPEMBER 2003**

LEMBAR IDENTITAS DAN PENGESAHAN DRAFT LAPORAN HASIL PELAKSANAAN PENELITIAN HIBAH BERSAING

A. Judul : Metode Baru dalam Produksi Turunan N-Alkil Alkaloid:
Hubungan Struktur dan Aktivitas

B. Ketua Peneliti :

a. Nama Lengkap : Dr. Bambang CAHYONO, MS
b. Jenis Kelamin : Laki-laki
c. Pangkat/Gol/NIP : Lektor Kepala/III-D/131 802 979
d. Bidang Keahlian : Kimia Organik
e. Fakultas/Jurusan : MIPA, Jurusan Kimia
f. Perguruan Tinggi : Universitas Diponegoro

C. Tim Peneliti

| NO | NAMA/GELAR | KEAHLIAN | JURUSAN | UNIVERSITAS |
|----|--------------------|--------------|---------|-------------|
| 1. | Meiny Suzery, MS | Bahan Alam | Kimia | UNDIP |
| 2. | Isworo Rukmi, MKes | Mikrobiologi | Biologi | UNDIP |

D. Pendanaan dan Jangka Waktu Penelitian

Jangka Waktu Penelitian yang diusulkan : 2 (dua) tahun
Biaya Total yang diusulkan : Rp. 75.000.000,-
Biaya yang disetujui tahun 2003 : Rp. 35.000.000,-



Semarang, 20 Nopember 2003
Peneliti Utama,

Dr. Bambang Cahyono
NIP. 131 802 979



| | |
|-------------------------|-------------------|
| UPT-PUSTAK-UNDIP | |
| No. Daft: | 140/KI/MIPA/C1... |
| Tgl. | 10 maret 2004 |

METODE BARU DALAM PRODUKSI TURUNAN N-ALKIL ALKALOID: HUBUNGAN STRUKTUR DAN AKTIVITAS

Bambang Cahyono, Meiny Suzery, Ismiyarto, Isworo Rukmi

Tahun 2003, 44 halaman

Ringkasan

Penelitian ini bertujuan mengusulkan dan mengembangkan suatu metode baru dalam penyediaan derivat senyawa N-alkil alkaloid. Transformasi melibatkan reaksi alkilasi terhadap N-metil-alkaloid, untuk membentuk N-alkil-N-metil amonium, diikuti dengan reaksi demetilasi garam yang terbentuk untuk menghasilkan senyawa target.

Sesuai dengan tujuan tersebut, pada tahun pertama, telah dialkili suatu model senyawa alkaloid, yakni N-metil piperidin, menjadi N-metil-N-alkil piperidinium (alkil= isopropil dan benzil), yang selanjutnya di-demetilasi dengan nukleofil pilihan, seperti Ph_2P^- , PPh_3 , AcO^- dan H^- , menghasilkan senyawa amina tersier. Analisis produk dilakukan dengan metode spektroskopi yang lazim digunakan di Laboratorium Organik. Dari penyelidikan pada tahun pertama ini telah ditemukan suatu reagen yang spesifik dan paling reaktif dalam menghilangkan gugus metil dari senyawa metil-amonium, yakni natrium diphenilphosphida dan trifenilpospin. Pada tahun pertama, telah pula dapat diprediksi bahwa penyediaan benzil-alkaloid, yang sedianya akan dilakukan pada tahun kedua, tidak dapat disediakan melalui jalur yang diusulkan. Oleh karena itu, pada tahun pertama telah pula berhasil diusulkan strategi pembuatan benzil- alkaloid ini.

Kondisi pembentukan garam amonium, serta penemuan nukleofil spesifik untuk reaksi demetilasi senyawa model tersebut, telah diaplikasikan dalam transformasi senyawa alkaloid, khususnya untuk nikotin. Garam nikotinium ($\text{R}=\text{isopropyl}$) berhasil diperoleh secara kuantitatif melalui isopropilasi nikotin komersial, yang selanjutnya dapat di-demetilasi secara spesifik dengan nukleofil natrium diphenilphosphide. Pergantian gugus metil dengan isopropil dalam struktur nikotin ini dapat dipisahkan dari campuran hasil reaksi dengan kromatografi kolom, berhasil diisolasi 30% produk, yang dibuktikan strukturnya dengan ^1H NMR. Perbandingan aktivitas pestisida dari nikotin komersial dengan N-isopropil turunan nikotin berhasil diusulkan melalui metode Brine Shrimp Lethality Test: nikotin lebih aktif daripada turunannya.

Dari penyelidikan pada tahun sebelumnya, telah pula ditemukan bukti bahwa penyediaan benzi-alkaloid, tidak dapat disediakan melalui jalur yang diusulkan. Pada tahun kedua, alkilasi tuntas terhadap amina sekunder (atau alkaloid sekunder, terdapat satu atom H yang terikat pada N), baik isopropilasi maupun benzilasi belum dapat sepenuhnya dihasilkan produk ammonium target.

Guna melengkapi penelitian, pada tahun kedua telah berhasil pula diisolasi kembali senyawa murni alkaloid dari tapak dara, *chatarantus roseus*. Dari harga titik leleh, spectrum uv dan IR-nya, senyawa ini diusulkan sebagai vindoline. Melalui semua langkah yang dilakukan pada penelitian selama dua tahun ini, di masa datang, Jurusan Kimia UNDIP telah memiliki pengalaman dalam mengembangkan semua aspek bahan alam, dari mulai isolasi, analisis struktur, uji aktivitas, bahkan sampai ke transformasinya, dengan alkaloid sebagai obyek penelitian.

Key-words : demethylation, alcaloide, ammonium, tertiary amine

NEW METHODE ON N-ALKYL ALKALOID PRODUCTION: STRUKTUR AND ACTIVITY RELATION

Bambang Cahyono, Meiny Suzery, Ismiyarto, Isworo Rukmi

2002, 44 pages

Summary

This research is aim to propose and develop a new methode on preparing alkyl alkaloid compound derivat. Transformation involve an alkylation reaction on N-metil-alkaloid to form N-alkyl-N=methylammonim, followed with demethylation reaction salt that has been formed, to find target compound.

According to this aim, on the first year, has been alkylated an alkaloid model, that was N-methyl-piperidine to piperidinium, which furthermore demetylated with nucleophyle chosen, as Ph_2P^- , PPh_3 , AcO^- and H^- , resulted tertiary amine compound Product analyzed with spectroscopic methode that usually used on organic laboratory.

From investigation on the first step, had been found spesific reagent and most reactif on redacted methyl group from metil-ammonium, that were sodium diphenylphosphide and Triphenylphosphine. On those firss year also had been predicted that benzyl-alkoloid preparation, that assumed would been done on the second year, could not prepare on prosedure proposed. Therefore on th first step also had been proposed these benzil-alkoloid production strategy.

Ammonium production condition and spesific nucleophyle discovere for the demethylation reaction on these compound, would be applied on transformation alkaloid compound, especially for nicotine. This compound can be isopropilated to ammonium related in 80% of yield, and then can be spoesific demethylated in 30% of isolated product. Purification has been realized by coulumn chromatography and structure analysis has been compiled by ^1H NMR. Furthermore, using Brine schrimp lethality test, can be observed that nicotin is morte active than their derivate (isopropyl-nicotine)

From observation on the first year, was found an evidence that benzyl alkaloid preparation could not been done by the way proposed. On the

second year, complete alkylation on secondary amine (secondary alkaloid), both isopropylation and benzylation, could not fully produce target ammonium.

In order to complete research, on the second year was succeeded also isolation of pure compound from tapak dara. From melting point, uv and ir spectrum, this compound was proposed as vindoline. Though all step that has been done on this research during two years, on the next time, Chemistry Departement of Diponegoro university possesses experience on develop all aspects of natural products, begin on isolation, structure analysis, bioactivity analysis, moreover thill transformation with alkaloid as research subject.

Key-words : demethylation, debenzylation, alcaloide, ammonium, tertiary amine

P R A K A T A

Puji syukur kepada Allah SWT yang telah melimpahkan segala rahmat dan hidayah-Nya, kegiatan penelitian untuk program Penelitian Hibah Bersaing, dengan judul,

**"METODE BARU DALAM PRODUKSI TURUNAN N-ALKIL ALKALOID:
HUBUNGAN STRUKTUR DAN AKTIVITAS"**

Telah selesai dan telah dapat dibuat laporannya.

Ucapan terima kasih kami disampaikan kepada:

- ☐ Pimpinan Direktorat Pembinaan Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat, Direktorat Jendral Pendidikan Tinggi, Departemen Pendidikan Nasional, RI.
- ☐ Ketua Lembaga Penelitian Undip Semarang.
- ☐ Dekan Fakultas MIPA Universitas Diponegoro Semarang.

Yang telah memberi bantuan material maupun moril dalam melaksanakan penelitian ini.

Kami sadari bahwa laporan ini masih terdapat beberapa kekurangan. Oleh karena itu, saran dan kritik yang bertujuan untuk memperbaiki kegiatan ini sangat kami harapkan. Segala usulan tersebut sangat bermanfaat sebagai bahan masukan dan bahan evaluasi untuk kegiatan dimasa mendatang.

Semoga hasil penelitian ini dapat memberikan kontribusi bagi pengembangan Ilmu Pengetahuan di Indonesia, khususnya Ilmu kimia Bahan Alam, serta dapat memberi sumbangsih bagi perkembangan Pembangunan Nasional.

Semarang, Nopember 2003

Penulis

LAPORAN PENELITIAN HIBAH BERSAING TAHUN 2003

DAFTAR ISI

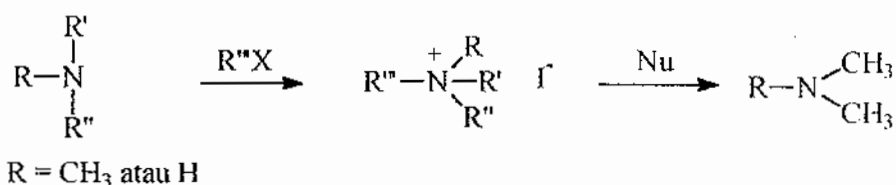
| | Hal. |
|---|-------------|
| LEMBAR IDENTITAS DAN PENGESAHAN | ii |
| RINGKASAN | iii |
| SUMMARY | v |
| PRAKATA | vii |
| DAFTAR ISI | viii |
| | |
| I. PENDAHULUAN | 1 |
| II TUJUAN DAN MANFAAT PENELITIAN | 4 |
| III TINJAUAN PUSTAKA | 5 |
| IV METODE PENELITIAN | 13 |
| V HASIL DAN PEMBAHASAN | 22 |
| VI KESIMPULAN DAN SARAN | 41 |
| | |
| DAFTAR PUSTAKA | 42 |

I. PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Senyawa-senyawa amina, khususnya amina tersier, merupakan salah satu golongan senyawa penting dalam kehidupan manusia, mengingat aktivitas biologis dan fisiologis yang dapat dimanfaatkan dalam berbagai bidang, seperti bidang kedokteran dan pertanian (The chemical Society Bullington House, 1979). Golongan ini, misalnya alkaloid, dapat diisolasi dari bahan alam, meskipun isolat murni yang diperoleh rata-rata kurang dari 1%. Disamping itu, isolasi dari bahan alam seringkali merupakan masalah yang rumit, serta memerlukan metode khusus untuk mendapatkan senyawa tersebut dari campuran berbagai senyawa yang terdapat dalam tumbuhan. Perkembangan ilmu pengetahuan memungkinkan dilakukannya penelitian yang mengarah pada sintesis secara total, meskipun ini sangat rumit dilaksanakan, dan masih terbatas pada penelitian di laboratorium

Dilihat dari strukturnya, senyawa-senyawa alkaloid dapat dikelompokkan dalam golongan senyawa amina. Beberapa metode sintesis senyawa organik amine, khususnya amina tersier, telah diusulkan, dengan beberapa kelebihan dan kekurangannya masing-masing. Metode alkilasi amine menjadi ammonium dan diikuti dengan demetilasi hanya terbatas pada studi kestabilan isomer dari struktur sederhana dan hanya membandingkan dengan metode Clark Esweiller (dalam B.C. Rani, 1988). Sayangnya, pengembangan metode ini lebih lanjut belum pernah dilakukan. Oleh karena, sangat terbuka pengembangan rute seperti ini dalam transformasi senyawa amina alami, yang pada umumnya dalam bentuk alkaloid. Metode ini sangat prospektif dijadikan paten.



Pada reaksi seperti ini, alkilasi senyawa tersier menjadi ammonium, bukanlah suatu permasalahan yang serius mengingat pada umumnya dapat dihasilkan secara kuantitatif (lebih dari 90 %), tetapi tahap kedua, yakni demetilasi spesifik, merupakan tahap yang perlu mendapat perhatian utama. Oleh karena itu, pada tahun pertama, penelitian akan difokuskan pada penemuan nukleofil yang spesifik untuk demetilasi, yang kemudian diterapkan pada tahun kedua.

1.2. Permasalahan

Dari persoalan-persoalan tersebut di atas, beberapa permasalahan akan timbul, dan dapat dijadikan dasar hipotesis dan akan dijawab pada hasil penelitian ini. Misalnya, kondisi yang paling tepat untuk sintesis ammonium kuartener, dengan mengingat cara pemisahan yang paling mudah dilakukan. Selain itu, penemuan nukleofil yang tepat untuk mendemetilasi garam ammonium juga memerlukan penelitian yang intensif, dengan didasari hasil penelitian literatur. Bila telah dibuat generalisasi dari dua permasalahan tersebut, maka masalah utama adalah aplikasi dari metode yang dikembangkan, khususnya dalam produksi senyawa-senyawa yang memiliki aktivitas biologis.

1.3. Luaran Penelitian

Penelitian ini akan mengusulkan dan mengembangkan suatu metode penyediaan turunan alkaloid alami. Bahan-bahan kimia hasil transformasi, yang memiliki potensi biologis tertentu, dapat diusulkan sebagai pengganti obat yang telah dikenal, atau sebagai reserve bila

bahan kimia tersebut tidak lagi berpotensi dalam pengobatan modern. Beberapa keluaran riil dari penelitian ini adalah sebagai berikut,

- a) Penemuan baru dalam metode transformasi alkaloid, khususnya yang memiliki aktivitas yang potensial. Bahan kimia yang berhasil diproduksi, selanjutnya dianalisis bioaktivitasnya, sehingga akan diperoleh data hubungan antara struktur dengan aktivitas.
- b) Meningkatkan kemampuan Kelompok Penelitian kimia Bahan Alam, Fakultas MIPA, Universitas Diponegoro, guna melanjutkan kegiatan "chemical prospecting" terhadap bahan kimia, khususnya yang dapat diperoleh dari sumber hayati, dalam rangka peningkatan daya guna bahan alami.

1.8. Lokasi Penelitian

- Semua pekerjaan penelitian akan diinstal dan dilakukan di Laboratorium Kimia Organik, Jurusan Kimia F-MIPA Universitas Diponegoro, Semarang.
- Produk hasil reaksi akan dianalisis di laboratorium kimia UNDIP, dibantu laboratorium kimia Gajahmada-Yogyakarta, atau Airlangga, Surabaya.